

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A)

昭55—162772

⑫ Int. Cl.⁹
C 07 D 213/64
213/65
213/68
213/70
213/82
213/85
215/22
217/14
217/24
235/26
239/32

識別記号

庁内整理番号

7138—4C
7138—4C
7138—4C
7138—4C
7138—4C
7138—4C
7306—4C
7306—4C
7306—4C
7306—4C
7306—4C
6670—4C ※

⑬ 公開 昭和55年(1980)12月18日

発明の級 1
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑭ 医薬品組成物の製造法

尼崎市武庫町2の5の53の30
3

⑮ 特 願 昭55—69434

⑯ 出 願 人 塩野製薬株式会社

⑰ 出 願 昭49(1974)5月22日

大阪市東区道修町3丁目12番地

⑱ 特 願 昭49—58244の分割

⑲ 代 理 人 弁理士 岩崎光隆

⑳ 発 明 者 浜田芳徳

最終頁に続く

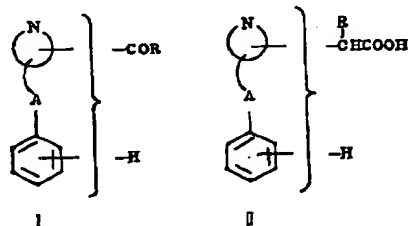
明 細 書

1 発明の名称

医薬品組成物の製造法

2 特許請求の範囲

一般式Iで表わされる化合物にアルコキシメ
レン三炭化水素基を付加して反応させ、
て得られる化合物を加水分解して一般式II
で表わされる化合物を得ることを特徴とする
医薬品組成物の製造法。

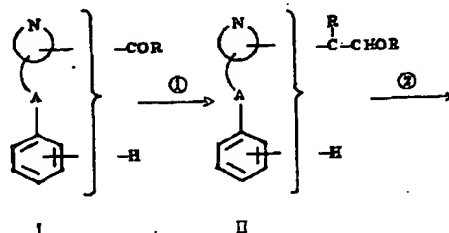


(式中、Nはピリジン、ピリジン、イミダゾールまたはテトラゾールを表わし、Rは炭化水素基を表わし、Aは酸素または硫黄を表わし、Nおよび上記ベンゼン環上には反応に妨けを及ぼさない

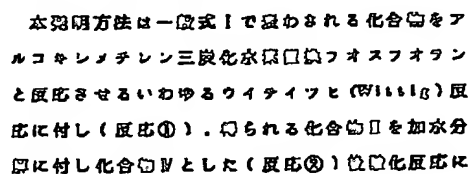
3 発明の背景技術
本発明は、N-ベンゼン環を有していてもよくあるいは結合ベンゼン環または結合酸素を有していてもよくCOR基はこの結合ベンゼン環上にあつてもよい。

4 発明の目的
本発明は、N-ベンゼン環を有していてもよくあるいは結合ベンゼン環または結合酸素を有していてもよくCOR基がこの結合ベンゼン環上にあつてもよい。

5 発明の実施例
本発明は、N-ベンゼン環を有していてもよくあるいは結合ベンゼン環または結合酸素を有していてもよくCOR基がこの結合ベンゼン環上にあつてもよい。



(以下空白)



反応④は化合物Ⅲのアルデヒド基をカルボキシル基に変えるもので一価のアルデヒド基をカルボキシル基に変換する酸化反応に印じて行えばよい。例えばマンガンⅡカリウム、過酸化水素、酸化銀などにより水中または有機溶媒中で酸化してもよいし、銅Ⅱ、クロムⅡ、過酸化と過酸化銀、または過酸化銀などにより酸化してもよい。なお上記反応①、④および⑤の工程において反応を受ける基上の酸素基は各反応の前段に酸素基を修飾

次に本発明方法の要旨について簡単に記す。

反応①は通常のウィテイツヒ反応に従って行はばよく、種々のアルコキシメチレン三炭化水素置換フオスフォラン（例えば、メトキシメチレントリフェニルフオスフォラン、メトキシメチレントリ（メトキシメチル）フオスフォラン、エトキシメチレントリブチルフオスフォランなど）が原料化合物と反応条件に応じて適宜選択して使用される。

例えば、上記フオスフォランにハロゲン化水素が付加したフオスフオニウム鹽を使用し、有機金（例えば、フェニルリチウム、ブチルリチウムなど）を用いてエーテル（例えば、エーテル、ジビニルエーテル、テトラヒドロフランなど）中で必要に応じて加温下で化合物Ⅰと反応させるか、あるいはアルカリ金（アルコキシド（例えば、ナトリウムメタレート、ナトリウムエタレートなど）を用いアルコキシドと対応するアルコール中で反応させるのが通常典型的である。反応は適

实例例 /



硫酸にしたメトキシメタレントリフェニルフォ
スフオリウムクロライド $3.32g$ をエーテル
 $20ml$ に溶解し、内温 $15\sim 20^{\circ}C$ で 1.135
モルフェニルリチウムエーテル $60ml$ を滴下
液 $15^{\circ}C$ で 15 分間加え、 2 -フェノキシ
- 5 -アセチルピリジン $1.4g$ のエーテル溶液
 $140ml$ を 30 分で滴下後室温で 1 時間加え
ざる。不溶物を除去し溶液に氷水を注ぎエーテル
で抽出する。抽出液を水洗、乾燥後溶剤を留去し
残渣 $17.63g$ をシリカゲルカラムクロマトに付
す。ベンゼン/酢酸エチル $(50:1)$ 抽出液を
減圧蒸留すると $b.p. 46\sim 47^{\circ}C/47\sim 49^{\circ}C$ の 2 -フェ
ノキシ- 5 -(1 -メチル- 2 -メトキシビニル
)ピリジン $5.43g$ を得る。

元素分析 $C_{19}H_{19}O_2N$ として
計算値: $C, 74.66; H, 6.27; N, 5.87$
実測値: $C, 74.94; H, 6.37; N, 5.79$
 IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} $1658, 1590$
 NMR $\delta(CDCl_3)$ $1.88, 1.95(3H, d), 1.367,$
 $3.70(3H, s), 6.12, 6.33(3H, q)$

- 7 -



Me = メチル基, Me_i = メトキシ基, Et = エチル基,
 Pr = プロピル基, $i-Pr$ = イソプロピル基,
 Bu = ブチル基, $i-Bu$ = イソブチル基,
 $n-Bu$ = n -ブチル基, $i-Bu$ = i -ブチル基,
 Ac = アセチル基, Ar = アリール基,
 $Co(OH_2O)$ = カルシウム塩(水合物),
 Al = アルミニウム塩, d = 分点。

(以下余白)



特許第162772(3)

本品 $1.46g$ を $2N$ 酢酸 $50ml$ に加え、蒸気
浴中一夜かき混ぜた後反応液にベンゼン $10ml$ を
入れ蒸気浴中過マンガンカリウム $1.3g$ の水
溶液 $30ml$ を 20 分で滴下さらに室温で 10 分間
かき混ぜた後不溶物を除去し溶液を炭酸水素ナト
リウムで $pH 3\sim 4$ としてエーテルで抽出する。抽
出液を 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出し、
 10% 酢酸で $pH 4$ とした後エーテルで再び抽出す
る。抽出液を水洗、乾燥し溶剤を留去する。残渣
 $6.10g$ をベンゼン/石油エーテルで再結晶する
と $78\sim 79^{\circ}C$ の 2 -(2 -フェノキシ- 5 -
ピリジル)プロピオン $3.10g$ を得る。本品は
他の方法により得られた製品と同一と判定された。

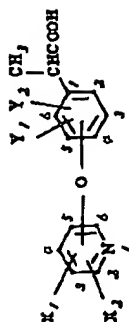
実例 $2-103$

以下実例 1 と同様にして下記の化合物を得る。
なお、下記表で用いられる記号は下記の意味を
表わし、 A 欄において例えば $2-O$ はピリジン環
の 2 位がエーテル結合していることを表わし、 $X,$
 X_2, Y, Y_2 および Y_3 において例えば $4-C$ はク
ロルが母核の 4 位を占めていることを表わす。

- 8 -

実験例 No.	R の位置	CHCOOH	R	-A-	X ₁	X ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	φ(°C)
65	3	Me	6-O	H	H	23-ベンジ	H			131~132
66	3	Me	6-O	4-Me	5-Me	H	H	H		144~145
67	4	Me	3-O	56-ベンジ		H	H	H	Co(1.5H ₂ O)2/6~2/7	
68	3	Me	6-O	45-ベンジ		H	H	H		122~123
69	3	Me	6-O	45-(CH ₃) ₆ -		H	H	H		151~152
70	3	Me	6-O	H	H	34-(CH ₃) ₅ -	H			1225~1235
71	3	Me	6-O	H	H	3-Me	H	H		69.5~70.5
72	3	Me	6-O	2-Me	4-Me	H	H	H	Co(1.5H ₂ O)2/8d	
73	3	Me	6-O	H	H	4-OH	H	H		167~169
74	3	Me	6-O	H	H	4-AcO	H	H		161~162
75	3	Me	6-O	H	H	4-i-Pr	H	H		89~91
76	3	Me	6-O	H	H	4-Pr	H	H		81.5~82.5
77	3	Me	6-O	H	H	4-t-Bu	H	H		112~113
78	3	Me	6-O	H	H	4-o-Bu	H	H		67~71
79	3	Me	6-O	H	H	4-Bu	H	H	Co(H ₂ O)1/40~1/42	
80	3	Me	6-O	H	H	4-i-Bu	H	H	Co 1/16~1/19(d)	

- 2 -



実験例 No.	X ₁	X ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	φ(°C)
81	H	H	H	H	H	76~77
82	H	H	H	H	H	129~130
83	5-CN	H	H	H	H	198~200
84	5-CONEH ₂	H	H	H	H	211~212
85	H	H	H	H	H	130~131
86	H	H	H	H	H	180~181
87	34-(CH ₃) ₆ -	H	H	H	H	166~167
88	34-ベンジ	H	H	H	H	145~147
89	3-Me	H	H	H	H	155.5~156
90	4-Me	5-Me	H	H	H	142~143
91	4-Me	H	H	H	H	123~124
92	6-Me	H	H	H	H	Co(H ₂ O)2/73~2/75
93	5-Bz	H	H	H	H	137~138
94	2-Me	H	H	H	H	152~153
95	5-Me	H	H	H	H	132~134
96	3-Me	H	H	H	H	121~122
97	H	H	3-Me	H	H	107~108
98	H	H	3-Me	H	H	Co(0.5H ₂ O)1/58d
99	0/	H	H	H	H	136~138
100	H	H	2-Me	H	H	150~151
101	H	H	3-Cl	H	H	98~99
102	H	H	3-Cl	H	H	145~146
103	H	H	3-Cl	H	H	127~128



特許第55-162772(6)

実施例104-107

実施例1と同様にして下記の化合物を得る。

2-〔6-〔2-ピリジルオキシ〕-2-ナフ
チル〕プロピオン酸、mp 197~198℃。

2-〔4-〔1-フェニル-1,2,3,4-テトラ
ゾリルオキシ〕フェニル〕プロピオン酸、mp 65
~166℃。

2-〔4-〔2-ピリミジルオキシ〕フェニル
〕プロピオン酸、mp 74~75℃。

2-〔4-〔1-ナチル-2-ベンズイミダゾ
イルオキシ〕フェニル〕プロピオン酸、mp 84
~185℃。

特許出願人 塩野義製薬株式会社

代理人 弁護士 岩崎 光雄



第1頁の続き

⑤Int. Cl.⁸

//A 61 K 31/415

31/44

31/455

31/47

識別記号

ABG

ABE

AAH

ABG

庁内整理番号

⑥発明者 岡田哲夫

堺市三条通2の5